基于多组学的老年衰弱人群生物标志物研究进展

10.12114/j.issn.1007-9572.2022.0743

徐婷[1]，季明辉[1*]，陈一萌[1]，高瑜[1]，朱涵菲[1]，丁玲玉[1]，许勤[1*]

基金项目：国家自然科学基金资助项目“健康生态学视阈下胃癌幸存者衰弱轨迹探究及干预方案设计”（82073407）

*通信作者：许勤，教授，博士生导师；E-mail：qinxu@njmu.edu.cn
*通信作者：季明辉，副教授；E-mail：jiminghui77@sina.com
1.211166 江苏省南京市，南京医科大学护理学院

【摘要】 老年衰弱（frailty）是指老年人以肌少症为基本特征的全身多系统构成的稳态网体系受损，导致生理储备下降、抗打击能力减退及应激后恢复能力下降的非特异性状态，衰弱的早期诊断对于帮助老年人恢复健康具有重要价值。近年来，随着组学研究的技术进步，为发现早期衰弱的潜在特异、稳定和可靠的相关生物标志物提供了新的途径。本文整理分析相关研究后，从基因组学、转录组学、蛋白质组学、代谢组学的角度回顾血样中衰弱生物标志物研究进展，有助于评估衰弱风险，探索衰弱的潜在机制，制定针对性干预措施，助力健康老龄化。

【关键词】 衰弱；早期衰弱；多组学；生物标志物
【中图分类号】 R　　**【文献标识码】** A　DOI：

Advances in Studies on Multi-omics-based Biomarkers of Frailty in the Elderly

XU Ting[1], JI Minghui[1], CHEN Yimeng[1], GAO Yu[1], ZHU Hanfei[1], DING Lingyu[1], XU Qin[1]**
1.School of Nursing，Nanjing Medical University，Nanjing 211166，China
** Corresponding author:XU Qin，Professor，Doctoral Supervisor；E-mail:qinxu@njmu.edu.cn*
** Corresponding author:Ji Minghui, Associate Professor; E-mail: jiminghui77@sina.com*

【Abstract】 Early diagnosis of frailty is of great value in helping elderly to regain their health, as it is a non-specific state of reduced physiological reserve, reduced resistance to shock and reduced ability to recover from stress. In recent years, technological advances in histological research have provided new avenues for the discovery of potentially specific, stable and reliable appropriate biomarkers of pre-frailty. After gathering and analyzing relevant studies, this paper reviews advances in research on biomarkers of pre-frailty in blood samples from the perspective of epigenomics, transcriptomics, proteomics and metabolomics, which can assist in assessing the risk of frailty, exploring potential mechanisms of frailty and developing targeted interventions to support healthy aging.

【Key words】 Frailty; Pre-frailty; Multi-omics; Biomarkers

前言

据 2020 年统计结果显示，全球 60 岁以上人群衰弱及早期衰弱流行率分别为 16%和 45%[1]，带来沉重的社会经济负担。衰弱（frailty）是指年龄依赖性的系统调节功能下降导致包括肌肉力量下降，年龄相关的激素紊乱，炎症和营养或代谢缺陷等多系统累积损伤，引起老年人体力活动水平、能量代谢水平、认知水平、平衡能力等生理储备能力下降的一种多维度老年综合征[2]，衰弱不仅使得发生跌倒、失能、残疾、谵妄、住院和死亡的风险增加，也对老年人健康状态及预期寿命构成重大威胁。有学者提出，衰弱状态可能是老年慢性疾病亚临床阶段的外在表现。因此，早期诊断衰弱有助于最大限度地降低衰弱进一步发展（一级预防）、减轻或延缓潜在的老年慢性疾病和症状（二级预防）并控制反复住院、死亡等临床不良结局（三级预防）[3]。

衰弱的发展涉及多个复杂和异常的生理过程，包括慢性炎症反应、能量失衡、氧化应激、内分泌失调、肌肉减少症、营养不良等，使得衰弱的临床诊断和干预难以有效实施。其表型异质性以及个体多系统失调的复杂性加大了全面评估的难度，也使得衰弱生物标志物的研究充满挑战性[4]。目前，已有多项研究寻找基于“组学”的生物标志物来评估老年衰弱的风险及其后果[5]，但尚缺乏系统梳理。为此，本文经过大量的文献梳理以及研究积累，从基因组学、转录组学、蛋白质组学、代谢组学多组学视角来描述衰弱的生物标志物研究进展，为开展老年衰弱临床实践研究提供思路。

1 衰弱的基因组学生物标志物

1.1 单核苷酸多态性（Single Nucleotide Polymorphism，SNP） 基因调节生物体差异基因表达，在解释衰弱

发生的个体间差异方面具有重要作用。研究发现，由于遗传变异的存在，相同炎症状态下循环细胞因子浓度在衰弱人群中有所不同，参与炎症反应、免疫调节、肌肉功能下降、细胞凋亡、自噬、脂蛋白调节等衰弱相关通路的基因存在遗传变异[6]。更重要的是，SNP 可显著影响患者对运动干预的耐受性和依从性，从而影响其治疗效果[7]。综上，SNP 有助于衰弱潜在个体的早期识别及衰弱发生可能机制的探究，引起患者对某些治疗干预的反应改变，从而影响治疗效果，研究单核苷酸多态性与衰弱表型的相关性具有较高的临床应用潜力[8]。

1.2 表观修饰 表观修饰变化会影响整个生命周期内所有细胞和组织的生理过程，是具备衰弱预测价值的生物标志之一[9]。其中，DNA 甲基化组会随着年龄的增长发生重塑，代表了遗传、环境影响衰弱发展的中介因子[10]，是衰弱及相关疾病表观化修饰研究的主要方向之一。研究发现，衰弱的加重与 DNA 甲基化水平的显著降低及启动子特异性 CpG 位点 DNA 甲基化的升高有关[11]，基于 DNA 甲基化水平开发出的“GrimAge”、“DNAm-PhenoAge”等显示出对衰弱[12]、死亡率[13]等指标的良好预测能力，DNA 甲基化将表观遗传学与健康变化相关联，成为预测衰弱发展的指标，但在使用表观遗传时钟预测衰弱时需要基于不同人群、种族、性别、组织、细胞和疾病的更大规模数据以减少预测误差[14]。

2 衰弱的转录组学生物标志物

2.1 微小 RNA（microRNA，miRNA） 作为系统发育保守的非蛋白质编码的 RNA 分子，miRNA 参与细胞间通讯、分化、增殖等相关的多个过程的调控，介导与炎症老化、肌肉萎缩及线粒体损伤等过程，在衰弱的发展中起重要作用。衰老和衰弱伴随着氧化应激和炎症水平的升高，其特征在于 miRNA 表达增加（表 1）[15, 16]。Iryna 等[17]证实衰弱人群血样中三种与炎症相关的 miRNA（miR-21、miR-146a 和 miR-223）显著增加，而具有抗衰老特性的褪黑激素合成相关的 miR-483、miR-223 表达降低。此外，许多 miRNA 与肌肉萎缩有关，并且在急性和/或持续运动后会发生显著变化，这表明 miRNA 在肌肉的病理和生理过程中可能扮演着重要角色。通过早期适当干预 miRNA 表达来影响基因的表达，因此 miRNAs 也可以作为潜在的衰弱治疗靶点，以减轻肌肉稳态失衡，从而维持线粒体功能。

表 1 衰弱过程中 microRNA 的变化

来源	因子	变化	学者	年份
血浆	miR-21	升高	Rockwood 等[18]	2018
血浆	miR-10a-3p，miR-92a-3p，miR-185-3p，miR-194-5p，miR-326，miR-532-5p，miR-576-5p，and miR-760	升高	Ipson 等[15]	2018
血浆	miR-1，miR-21，miR-34a，miR-146a，miR-185 和 miR-206，miR-223	/	Rusanova 等[16]	2019
外周血单核细胞	miR-130a，miR-223	升高	Li 等[19]	2016
肌肉	miR-206	升高	Capri，Kornfeld，Winbanks 等[20]	2019，2012，2013
全血	miR-320b，miR-423-5p，	升高	Elsharawy 等[21]	2012
	miR-106b-5p，miR-20a-3p，miR-301a，miR-374a	降低		
血清	miR-151a-5p，miR-181a-5p，miR-1248	降低	Holmberg 等[22]	2014
肌肉	miR-146a，miR-185，miR-206，miR-215，miR-223	升高	Drummond，Mercken，Kim 等[23]	2008，2013，2014
	miR-148a，miR-434	降低		
股外侧肌卫星细胞	miR-1，miR-133b	升高	Di Filippo 等[24]	2016
骨骼肌	has-miR-34a，has-miR-449b	升高	Zheng 等[25]	2018

2.1 外周血单核细胞总 RNA Calais S Prince 等[26]使用来自外周血单核细胞的总 RNA 进行测序，结果发现包括 SLC2、SLC2A6、FCGR3B、TEPSIN、C17orf56、OSM、CXCL1、IL6、IL1B、EGR1 在内的 8 个基因表达受到衰弱的影响，其中 EGR1 的表达与衰弱之间相互作用显著，SLC2A6、FCGR3B 和 C17orf56 基因表达量与衰弱程度呈显著负相关。

Youwen Zhang 等[27]对 GEO 公共数据库中来自外周血单核细胞总 RNA 水平进行配位分析，发现衰弱与非衰弱两组组间差异涉及细胞代谢调节以及大分子代谢相关的过程，TSIX，BEST1 和 ADAMTSL4 是最值得研究的基因。

3 衰弱的蛋白组学生物标志物

蛋白组旨在将基因和表型联系起来，通过研究蛋白质的表达、调控、相互作用及其功能，快速确定细胞、组织或生物体中的整体蛋白质变化。蛋白组学研究表明，衰弱相关的潜在失调途径包括：炎症、细胞凋亡、钙稳态、神经元信号传导（中枢神经系统和周围神经系统）、激素调节和基因表达/转录调节[28]。肌肉蛋白、慢性低度炎症以及特征性血管和血蛋白质组学特征，有助于诊断或预测衰弱。

3.1 肌肉质量与力量 随着年龄增长，肌肉功能下降和肌肉无力（通常称为“肌少症”）是老年人活动能力丧失和衰弱的主要原因，是衰弱的核心标志。Staunton 等[29]报告了股外侧肌中参与兴奋-收缩-放松循环、肌肉代谢、离子处理和细胞应激反应的 19 种蛋白质的年龄依赖性变化。其中，碳酸酐酶（CA）3 异构体在肌肉老化过程中显示出增加的丰度，表明 CA3 可能是一种潜在的肌肉减少症生物标志物。Ceereena 等[30]发现老年人肌肉中能量代谢相关性蛋白质含量不足，而与先天性和适应性免疫、蛋白质稳态和选择性剪接有关的蛋白质含量过高。其原因可能是与能量代谢紊乱、促炎环境和蛋白水解增加有关。

3.2 炎症蛋白 在生物标志物研究中，慢性炎症始终与衰弱有关。衰老细胞分泌促炎因子，可能导致慢性炎症和衰弱。据推测，一些促炎细胞因子可能对肌肉有分解代谢作用，低度炎症状态可能会使老年人常见的一些临床症状发生恶化，尤其是肌肉减少症和恶病质。对衰弱受试者外周血中的现有研究表明，高水平的白介素 IL-6、IL-1、TNF-α 和 C 反应蛋白（CRP）与老年受试者的发病率和死亡率风险增加有关，其中特别以 TNF-α 和 IL-6 作为衰弱的标志物[31]。虽然 IL6、CRP 等在临床试验中已被作为现有衰弱的潜在生物标志物，但它们在早期识别、风险分层和预防方面的作用已被证明是有限的，并且这些炎症标志物是非特异性的，在各种炎症、肿瘤或感染条件下都会增加，用作衰弱的筛查仍存在一定的限度。

3.3 血管系统蛋白 血清是一种包含各种蛋白质的复杂体液，浓度差异至少超过 9 个数量级。蛋白组学可以用来分析血浆中复杂的蛋白质水平变化，对于检测某些蛋白质的功能紊乱或表达变化具有重要意义。J Chew 等[32]在一项横断面研究中发现男性血清中的肌生长抑制素和女性血清中的胰岛素生长因子 1（IGF-1）是社区老年人同时存在肌肉减少症和衰弱的潜在生物标志物。Lin 等[33]在老年人衰弱特征的血清蛋白质组学研究中发现血管紧张素原（AGT），激肽原-1（KG）和抗凝血酶 III（AT）随着衰弱而增加，且与握力呈高度负相关。根据 Fried 身体衰弱表型，握力低下是测定衰弱的项目之一，因此 AGT、KG 和 AT 水平可能是监测老年人衰弱发生和进展的潜在生物标志物。未来，还需开展更多基于血清样本的纵向研究，对确定衰弱生物标志物、治疗靶点和制定干预措施至关重要。

4 衰弱的代谢组学生物标志物

作为基因表达的最终下游产品，代谢物被认为是反映细胞活动代谢及生物表型的最有效功能、信号分子，并逐渐与功能组相挂钩。衰弱常伴随能量、肌肉、炎症、激素等多方面的代谢紊乱，尤其是营养缺乏、能量失衡、生活方式因素多种代谢相关的途径紊乱，故代谢相关生物标志物的研究可为衰弱的干预提供新思路。

4.1 糖代谢紊乱 糖是机体最重要的供能物质，糖代谢紊乱会引起能量供应失衡、胰岛素敏感性降低等，并且和衰弱密切相关。Westbrook 等[34]发现，衰弱老年人的糖酵解、三羧酸循环（tricarboxylic acid cycle，TCA cycle）和 TCA 循环衍生神经递质（谷氨酸和 GABA）水平升高。可能是由于 TCA 循环代谢物可以通过二羧酸转运体和其他转运机制从线粒体转运到细胞质和血浆，从而影响机体整体健康状态。

4.2 脂质代谢失调 脂质代谢可通过调节骨骼肌质量和功能影响衰弱的发生发展，近年来，随着代谢组学的兴起，血清非靶向代谢组学也被越来越广泛地用于探究老年衰弱患者的脂质代谢特征。在一项英国老龄化队列研究中[2]，研究者通过对 1191 名老年人群的血清非靶向代谢分析，确定了包括三种生物三烯酚与六种肉碱在内的 12 种衰弱表型相关代谢产物，并利用网络富集分析和统计建模确定了肉碱穿梭和维生素 E 代谢是与衰弱相关的两个主要代谢途径。随后，包括血清神经酰胺、胆固醇和磷脂酰胆碱在内的 5 种代谢物与衰弱的正相关关系也被证实[35]，血浆溶血磷脂酰胆碱含量也被用于预测步速下降等衰弱表型[36]。进一步地，研究者提出脂质代谢紊乱对衰弱的影响作用可能与线粒体电子传递链功能障碍和肌肉质量及功能下降有关[37]。未来，仍需深入探讨有关老年人异常脂质代谢和身体衰弱发展的新见解。

4.3 氨基酸代谢紊乱 氨基酸除了用于蛋白合成之外，还可用来合成多种生物活性分子，氨基酸通过调节机体营养水平、炎症发生、胰岛素敏感性及氧化还原稳态等引起肌肉萎缩和功能障碍。因此，氨基酸代谢紊乱在衰弱的发生中具有重要作用。Calvani 等[38]研究发现，身体衰弱和肌肉减少症（frailty and sarcopenia，PF&S）患者的特征是血清中的天冬酰胺，天冬氨酸，乙醇胺，谷氨酸，瓜氨酸，肌氨酸和牛磺酸水平较高，血清 α -氨基丁酸和蛋氨酸浓度较低，表明 PF&S 的发生与机体能量代谢水平具有联系。也有研究提出，较高的循环氨基酸（如缬氨酸、亮氨酸、异亮氨酸、色氨酸、血清素和蛋氨酸）水平，是老年人肌肉质量下降及衰弱的生物标志物[36]。衰弱老年人可能从中年

的合成代谢状态转变到老年的分解代谢状态，造成了血清氨基酸水平升高。因此，使用血清代谢组学深入研究与衰弱老年人氨基酸相关的代谢途径，可能会揭示衰弱老年人潜在的代谢变化与病理机制。

4.4 激素代谢失调 激素代谢与老年人衰弱的原因有关，特别是通过激素对肌肉质量和骨密度产生影响。

4.4.1 性激素 目前发现可能影响衰弱的性激素主要有游离睾酮（free testosterone，FT）、脱氢表雄酮（dehydroepiandrosterone，DHEA）、雌二醇（beta-Estradiol，E2）。睾酮循环水平对不同性别的老年人衰弱影响不同，随着年龄增长，两性间会出现程度不同的睾酮水平下降。Hsu 等[39]研究表明 FT 与年龄相关的下降和能量、肌肉力量和身体机能减弱等引起衰弱的各个组成部分有关。而对衰弱的老年男性进行 6 个月的 FT 治疗，可以预防与年龄相关的下肢肌肉力量丧失，并改善身体成分、生活质量和身体功能，以治疗老年人衰弱[40]。DHEA 是雄激素和雌激素的前体物质。DHEA 能够调节骨代谢、影响衰弱病人的体力、改善认知功能，DHEA 水平降低与衰弱患病率的增加有关，并且补充 DHEA 可以改善该病症的肌肉骨骼症状，增强身体机能[41]。Carcaillon L 等[42]研究发现内源性 E2 水平随年龄和受教育程度显著降低，而随体重指数、CRP 和日常生活活动能力受损而升高，有望成为衰弱的血清学标志物。

4.4.2 其他激素代谢 血清生长激素（GH）和胰岛素样生长因子 1（IGF-1）水平在衰弱过程中逐渐下降，两者之间的关系主要在于 GHRH/ GH/ IGF-1 轴，生长激素（GH）的主要效应物是胰岛素样生长因子-1（IGF-1），它是生理条件下生长发育的内分泌介质，在免疫和炎症的调节中发挥着重要作用[28]。IGF-1 分泌下降容易导致神经元衰老和骨骼肌减少，而这两者都是衰弱的核心成分。

4.5 氧化应激水平失调 在老年人中，衰弱与氧化应激标志物的升高和抗氧化参数的降低有关。氧化应激可能导致老年人群肌肉骨骼系统损伤，从而促进衰弱和步速缓慢的进展。维生素 E 是一种抗氧化剂，与衰弱呈负相关关系。维生素 E 及其代谢产物的下降可能导致活性氧（ROS）对细胞的损伤增加[43]。Kameda 等[44]确定了 15 种衰弱人群血清生物标志物，包括了 7 种与抗氧化相关的代谢物（乙酰肌肽、ERG、S-甲基-ERG、三甲基组氨酸、OA、2-酮丁酸和尿酸盐）和三种具有自由基清除剂特性的氨基酸（蛋氨酸 、脯氨酸和色氨酸）。Liu 等[45]在一项前瞻性队列研究中发现在衰弱的社区老年人中发现，血清中的异前列腺素、骨保护素和脂蛋白相关磷脂酶 A2（LpPLA2）是氧化应激增加的生物标志物。因此，减少氧化应激可能是衰弱治疗的潜在目标，未来的研究可以探讨是否可以通过减少氧化应激的干预措施来预防或治疗衰弱。

5 小结

衰弱是与年龄有关的生理稳态失衡，临床实践中可以通过早期识别、早期干预逆转衰弱的发生发展，然而，目前尚未发现特异、稳定和可靠的衰弱相关生物标志物。组学平台的问世，使衰弱人群生物标志物得到了广泛的应用，同时也促进了该领域研究水平的提高。本文总结表观修饰组学、转录组学、蛋白组学、代谢组学的衰弱生物标志物的研究进展，成果有助于识别老年人早期衰弱，制定有效的干预措施，防护衰弱。

作者贡献：徐婷、季明辉负责文章构思与设计；徐婷、陈一萌、高瑜、朱涵菲、丁玲玉负责稿件的撰写、修改与润色；许勤、季明辉负责稿件的质量控制与校审。
本文无利益冲突。

本文文献检索策略：以“衰弱，衰弱早期，表观基因组学，转录组学，蛋白组学，代谢组学，生物标志物”为中文关键词检索万方数据知识服务平台、中国知网，以“frailty, pre-frailty, epigenomics, transcriptomics, proteomics, metabolomics, biomarkers”为英文关键词检索 PubMed、Web of Science，检索时间为建库至 2022 年 7 月。文献纳入标准：与老年衰弱早期多组学生物标志物相关的系统回顾、指南、荟萃分析、原始研究；排除标准：会议摘要、无法获得全文的文献。

参考文献

[1] O’CAOIMH R, SEZGIN D, O’DONOVAN M R, et al. Prevalence of frailty in 62 countries across the world: a systematic review and meta-analysis of population-level studies [J]. Age and Ageing, 2021, 50(1): 96-104. DOI: 10.1093/ageing/afaa219.

[2] RATTRAY N J W, TRIVEDI D K, XU Y, et al. Metabolic dysregulation in vitamin E and carnitine shuttle energy mechanisms associate with human frailty [J]. Nature Communications, 2019, 10(1): 5027. DOI: 10.1038/s41467-019-12716-2.

[3] STERNBERG S A, WERSHOF SCHWARTZ A, KARUNANANTHAN S, et al. The identification of frailty: a systematic literature review [J]. J Am Geriatr Soc, 2011, 59(11): 2129-38. DOI: 10.1111/j.1532-5415.2011.03597.x.

[4] LOOMAN W M, FABBRICOTTI I N, BLOM J W, et al. The frail older person does not exist: development of frailty profiles with latent class analysis [J]. BMC Geriatr, 2018, 18(1): 84. DOI: 10.1186/s12877-018-0776-5.

[5] ERUSALIMSKY J D, GRILLARI J, GRUNE T, et al. In Search of 'Omics'-Based Biomarkers to Predict Risk of Frailty and Its Consequences in Older Individuals: The FRAILOMIC Initiative [J]. Gerontology, 2016, 62(2): 182-90. DOI: 10.1159/000435853.

[6] VIÑA J, TARAZONA-SANTABALBINA F J, PÉREZ-ROS P, et al. Biology of frailty: Modulation of ageing genes and its importance to prevent age-associated loss of function [J]. Mol Aspects Med, 2016, 50: 88-108. DOI: 10.1016/j.mam.2016.04.005.

[7] MACAULEY A, LADIGES W C. Approaches to determine clinical significance of genetic variants [J]. Mutat Res, 2005, 573(1-2): 205-20. DOI: 10.1016/j.mrfmmm.2005.01.009.

[8] INGLES M, MAS-BARGUES C, GIMENO-MALLENCH L, et al. Relation Between Genetic Factors and Frailty in Older Adults [J]. J Am Med Dir Assoc, 2019, 20(11): 1451-7. DOI: 10.1016/j.jamda.2019.03.011.

[9] GALE C R, MARIONI R E, HARRIS S E, et al. DNA methylation and the epigenetic clock in relation to physical frailty in older people: the Lothian Birth Cohort 1936 [J]. Clin Epigenetics, 2018, 10(1): 101. DOI: 10.1186/s13148-018-0538-4.

[10] GENSOUS N, BACALINI M G, PIRAZZINI C, et al. The epigenetic landscape of age-related diseases: the geroscience perspective [J]. Biogerontology, 2017, 18(4): 549-59. DOI: 10.1007/s10522-017-9695-7.

[11] COLLERTON J, GAUTREY H E, VAN OTTERDIJK S D, et al. Acquisition of aberrant DNA methylation is associated with frailty in the very old: findings from the Newcastle 85+ Study [J]. Biogerontology, 2014, 15(4): 317-28. DOI: 10.1007/s10522-014-9500-9.

[12] MCCRORY C, FIORITO G, HERNANDEZ B, et al. GrimAge Outperforms Other Epigenetic Clocks in the Prediction of Age-Related Clinical Phenotypes and All-Cause Mortality [J]. J Gerontol A Biol Sci Med Sci, 2021, 76(5): 741-9. DOI: 10.1093/gerona/glaa286.

[13] LEVINE M E, LU A T, QUACH A, et al. An epigenetic biomarker of aging for lifespan and healthspan [J]. Aging, 2018, 10(4): 573-91. DOI: 10.18632/aging.101414.

[14] BELL C G, LOWE R, ADAMS P D, et al. DNA methylation aging clocks: challenges and recommendations [J]. Genome biology, 2019, 20(1): 249. DOI: 10.1186/s13059-019-1824-y.

[15] IPSON B R, FLETCHER M B, ESPINOZA S E, et al. Identifying Exosome-Derived MicroRNAs as Candidate Biomarkers of Frailty [J]. J Frailty Aging, 2018, 7(2): 100-3. DOI: 10.14283/jfa.2017.45.

[16] RUSANOVA I, FERNANDEZ-MARTINEZ J, FERNANDEZ-ORTIZ M, et al. Involvement of plasma miRNAs, muscle miRNAs and mitochondrial miRNAs in the pathophysiology of frailty [J]. Exp Gerontol, 2019, 124: 110637. DOI: 10.1016/j.exger.2019.110637.

[17] SZEWCZYK-GOLEC K, CZUCZEJKO J, TYLZANOWSKI P, et al. Strategies for Modulating Oxidative Stress under Diverse Physiological and Pathological Conditions [J]. Oxidative medicine and cellular longevity, 2018, 2018: 3987941. DOI: 10.1155/2018/3987941.

[18] ROCKWOOD K, HOWLETT S E. Fifteen years of progress in understanding frailty and health in aging [J]. BMC Med, 2018, 16(1): 220. DOI: 10.1186/s12916-018-1223-3.

[19] LI C W, WANG W H, CHEN B S. Investigating the specific core genetic-and-epigenetic networks of cellular mechanisms involved in human aging in peripheral blood mononuclear cells [J]. Oncotarget, 2016, 7(8): 8556-79. DOI: 10.18632/oncotarget.7388.

[20] CAPRI M, MORSIANI C, SANTORO A, et al. Recovery from 6-month spaceflight at the International Space Station: muscle-related stress into a proinflammatory setting [J]. FASEB J, 2019, 33(4): 5168-80. DOI: 10.1096/fj.201801625R.

[21] ELSHARAWY A, KELLER A, FLACHSBART F, et al. Genome-wide miRNA signatures of human longevity [J]. Aging Cell, 2012, 11(4): 607-16. DOI: 10.1111/j.1474-9726.2012.00824.x.

[22] HOLMBERG J, ALAJBEGOVIC A, GAWLIK K I, et al. Laminin alpha2 Chain-Deficiency is Associated with microRNA Deregulation in Skeletal Muscle and Plasma [J]. Front Aging Neurosci, 2014, 6: 155. DOI: 10.3389/fnagi.2014.00155.

[23] COPPE J P, PATIL C K, RODIER F, et al. Senescence-associated secretory phenotypes reveal cell-nonautonomous functions of oncogenic RAS and the p53 tumor suppressor [J]. PLoS Biol, 2008, 6(12): 2853-68. DOI:

10.1371/journal.pbio.0060301.
[24] DI FILIPPO E S, MANCINELLI R, PIETRANGELO T, et al. Myomir dysregulation and reactive oxygen species in aged human satellite cells [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2016, 473(2): 462-70. DOI: 10.1016/j.bbrc.2016.03.030.
[25] ZHENG Y, KONG J, LI Q, et al. Role of miRNAs in skeletal muscle aging [J]. Clin Interv Aging, 2018, 13: 2407-19. DOI: 10.2147/CIA.S169202.
[26] PRINCE C S, NOREN HOOTEN N, MODE N A, et al. Frailty in middle age is associated with frailty status and race-specific changes to the transcriptome [J]. Aging, 2019, 11(15): 5518-34. DOI: 10.18632/aging.102135.
[27] ZHANG Y, CHATZISTAMOU I, KIARIS H. Identification of frailty-associated genes by coordination analysis of gene expression [J]. Aging (Albany NY), 2020, 12(5): 4222-9. DOI: 10.18632/aging.102875.
[28] CARDOSO A L, FERNANDES A, AGUILAR-PIMENTEL J A, et al. Towards frailty biomarkers: Candidates from genes and pathways regulated in aging and age-related diseases [J]. Ageing Res Rev, 2018, 47: 214-77. DOI: 10.1016/j.arr.2018.07.004.
[29] DANESE E, MONTAGNANA M, LIPPI G. Proteomics and frailty: a clinical overview [J]. Expert Rev Proteomics, 2018, 15(8): 657-64. DOI: 10.1080/14789450.2018.1505511.
[30] UBAIDA-MOHIEN C, LYASHKOV A, GONZALEZ-FREIRE M, et al. Discovery proteomics in aging human skeletal muscle finds change in spliceosome, immunity, proteostasis and mitochondria [J]. eLife, 2019, 8. DOI: 10.7554/eLife.49874.
[31] MICHAUD M, BALARDY L, MOULIS G, et al. Proinflammatory cytokines, aging, and age-related diseases [J]. Journal of the American Medical Directors Association, 2013, 14(12): 877-82. DOI: 10.1016/j.jamda.2013.05.009.
[32] CHEW J, TAY L, LIM J P, et al. Serum Myostatin and IGF-1 as Gender-Specific Biomarkers of Frailty and Low Muscle Mass in Community-Dwelling Older Adults [J]. J Nutr Health Aging, 2019, 23(10): 979-86. DOI: 10.1007/s12603-019-1255-1.
[33] LIN C H, LIAO C C, HUANG C H, et al. Proteomics Analysis to Identify and Characterize the Biomarkers and Physical Activities of Non-Frail and Frail Older Adults [J]. International journal of medical sciences, 2017, 14(3): 231-9. DOI: 10.7150/ijms.17627.
[34] WESTBROOK R, ZHANG C, YANG H, et al. Metabolomics-Based Identification of Metabolic Dysfunction in Frailty [J]. The Journals of Gerontology: Series A, 2021: glab315. DOI: 10.1093/gerona/glab315.
[35] RAMÍREZ-VÉLEZ R, MARTÍNEZ-VELILLA N, CORREA-RODRÍGUEZ M, et al. Lipidomic signatures from physically frail and robust older adults at hospital admission [J]. GeroScience, 2022, 44(3): 1677-88. DOI: 10.1007/s11357-021-00511-1.
[36] MOADDEL R, FABBRI E, KHADEER M A, et al. Plasma Biomarkers of Poor Muscle Quality in Older Men and Women from the Baltimore Longitudinal Study of Aging [J]. The Journals of Gerontology: Series A, 2016, 71(10): 1266-72. DOI: 10.1093/gerona/glw046.
[37] FERRUCCI L, ZAMPINO M. A mitochondrial root to accelerated ageing and frailty [J]. Nature Reviews Endocrinology, 2020, 16(3): 133-4. DOI: 10.1038/s41574-020-0319-y.
[38] CALVANI R, PICCA A, MARINI F, et al. The "BIOmarkers associated with Sarcopenia and PHysical frailty in EldeRly pErsons" (BIOSPHERE) study: Rationale, design and methods [J]. Eur J Intern Med, 2018, 56: 19-25. DOI: 10.1016/j.ejim.2018.05.001.
[39] HSU B, CUMMING R G, HANDELSMAN D J. Testosterone, frailty and physical function in older men [J]. Expert review of endocrinology & metabolism, 2018, 13(3): 159-65. DOI: 10.1080/17446651.2018.1475227.
[40] SRINIVAS-SHANKAR U, ROBERTS S A, CONNOLLY M J, et al. Effects of testosterone on muscle strength, physical function, body composition, and quality of life in intermediate-frail and frail elderly men: a randomized, double-blind, placebo-controlled study [J]. The Journal of clinical endocrinology and metabolism, 2010, 95(2): 639-50. DOI: 10.1210/jc.2009-1251.
[41] KENNY A M, BOXER R S, KLEPPINGER A, et al. Dehydroepiandrosterone combined with exercise improves muscle strength and physical function in frail older women [J]. Journal of the American Geriatrics Society, 2010, 58(9): 1707-14. DOI: 10.1111/j.1532-5415.2010.03019.x.
[42] CARCAILLON L, GARCIA-GARCIA F J, TRESGUERRES J A, et al. Higher levels of endogenous estradiol are associated with frailty in postmenopausal women from the toledo study for healthy aging [J]. The Journal of clinical

endocrinology and metabolism, 2012, 97(8): 2898-906. DOI: 10.1210/jc.2012-1271.
[43] PAN Y, LI Y, MA L. Metabolites as frailty biomarkers in older adults [J]. Proceedings of the National Academy of Sciences, 2021, 118(1): e2016187118. DOI: doi:10.1073/pnas.2016187118.
[44] MENG L, SHI H, WANG D G, et al. Specific Metabolites Involved in Antioxidation and Mitochondrial Function Are Correlated With Frailty in Elderly Men [J]. Front Med (Lausanne), 2022, 9: 816045. DOI: 10.3389/fmed.2022.816045.
[45] LIU C K, LYASS A, LARSON M G, et al. Biomarkers of oxidative stress are associated with frailty: the Framingham Offspring Study [J]. Age (Dordr), 2016, 38(1): 1. DOI: 10.1007/s11357-015-9864-z.